

010867409 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 1996-364360/199637

New and known dibenz[b,f]lozepine cpds. have adrenolytic and systemic activity - useful for treatment of neuro-degenerative disorders e.g.

Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis or glaucoma

Patent Assignee: NOVARTIS AG (NOVS ); CIBA GEIGY AG (CIBA );

NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERW GES MBH (NOVS ); NOVARTIS-ERFINDUNGEN  
VERWALTUNGS GMBH (NOVS ); NOVARTIS CORP (NOVS )

Inventor: BETSCHART C; ZIMMERMANN K

Number of Countries: 032 Number of Patents: 024

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 726265	A1	19960814	EP 96810062	A	19960130	199637 B
AU 9643307	A	19960815	AU 9643307	A	19960201	199641
NO 9600499	A	19960809	NO 96499	A	19960207	199641
ZA 9600960	A	19960925	ZA 96960	A	19960207	199643
FI 9600529	A	19960809	FI 96529	A	19960205	199644
CA 2168937	A	19960809	CA 2168937	A	19960206	199649
JP 8259559	A	19961008	JP 9619624	A	19960206	199650
HU 9600272	A2	19970528	HU 96272	A	19960207	199803
CN 1137039	A	19961204	CN 96103522	A	19960207	199805
NZ 280940	A	19971219	NZ 280940	A	19960205	199807
BR 9600339	A	19980127	BR 96339	A	19960206	199812
MX 9600503	A1	19970101	MX 96503	A	19960206	199816
US 5780500	A	19980714	US 96594215	A	19960131	199835
			US 97844135	A	19970418	
US 5780501	A	19980714	US 96594215	A	19960131	199835
			US 97889769	A	19970708	
AU 715245	B	20000120	AU 9643307	A	19960201	200015
IL 117067	A	20000813	IL 117067	A	19960207	200053
RU 2160734	C2	20001220	RU 96102419	A	19960206	200111
TW 420672	A	20010201	TW 96101112	A	19960130	200138
EP 726265	B1	20010725	EP 96810062	A	19960130	200143
DE 59607332	G	20010830	DE 507332	A	19960130	200152
			EP 96810062	A	19960130	
ES 2160790	T3	20011116	EP 96810062	A	19960130	200201
MX 198568	B	20000913	MX 96503	A	19960206	200211
NO 314356	B1	20030310	NO 96499	A	19960207	200321
PH 1199652303	B1	20020918	PH 52303	A	19960207	200414

Priority Applications (No Type Date): CH 95367 A 19950208

Cited Patents: 2.Jnl.Ref DE 1793521; JP 7451289; JP 75160274; US 3100207;

US 3928383

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

EP 726265 A1 G 29 C07D-313/14

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL

PT SE

AU 9643307	A	C07D-313/14	
NO 9600499	A	C07D-313/14	
ZA 9600960	A	56 C07D-000/00	
FI 9600529	A	C07D-000/00	
CA 2168937	A	C07D-313/14	
JP 8259559	A	24 C07D-313/14	
HU 9600272	A2	C07D-313/14	
CN 1137039	A	C07D-321/10	
NZ 280940	A	C07D-313/14	
BR 9600339	A	C07D-313/14	
MX 9600503	A1	C07D-313/14	
US 5780500	A	A61K-031/335	Div ex application US 96594215
US 5780501	A	A61K-031/335	Div ex application US 96594215
AU 715245	B	C07D-313/14	Previous Publ. patent AU 9643307
IL 117067	A	C07D-313/12	
RU 2160734	C2	C07D-313/14	
TW 420672	A	A61K-031/335	
EP 726265	B1 G	C07D-313/14	

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL  
PT SE

DE 59607332	G	C07D-313/14	Based on patent EP 726265
ES 2160790	T3	C07D-313/14	Based on patent EP 726265
MX 198568	B	A61K-031/335	
NO 314356	B1	C07D-313/14	Previous Publ. patent NO 9600499
PH 1199652303	B1	A61K-031/335	

Abstract (Basic): EP 726265 A

Use of 10-aminoalipharyl-dibenz[b,f] oxepine cpds. of formula (I) and their salts in the prepn. of a medicament for the treatment of neurodegenerative disorders is new. Alk = a divalent aliphatic residue; R = amino (opt. substd. by 1-2 monovalent aliphatic and/or araliphatic residues, or opt. substd. by a divalent aliphatic residue); R1-R4 = H, T, TO, halo or CF3; T = lower alkyl; (I) are new, with provisos.

USE - (I) have adrenolytic and systemic activity and may be used in the treatment of neurodegenerative disorders e.g., Parkinson's disease, Alzheimer's disease, cerebral ischaemia, amyotrophic lateral sclerosis, glaucoma, or general or diabetic peripheral neuropathies.

Dwg.0/0

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): A61K-031/335; C07D-000/00; C07D-313/12; C07D-313/14; C07D-321/10

International Patent Class (Additional): A61K-031/395; A61K-031/40; A61K-031/445; A61K-031/495; A61P-025/00; A61P-025/28; C07D-405/06; C07D-413/06

DIALOG(R)File 352:Derwent WPI

(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

010277556 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 1995-178811/199523

New dibenz(b,e)oxepine cpds. - are useful in treatment of e.g. rheumatoid

## 10-AMINO-ALIPHATIC-DIBENZO-[B,F]OXEPINE DERIVATIVES OF ANTINEURODEGENERATIVE ACTIVITY

Description of corresponding document: EP0726265

Die Erfindung betrifft die Verwendung von 10-Aminoaliphatyl-dibenz[b,f]oxepinen der Formel I  
EMI1.1

worin alk einen zweiwertigen aliphatischen Rest bedeutet,

R eine unsubstituierte oder durch einwertige aliphatische und/oder araliphatische Reste mono- oder disubstituierte oder durch zweiwertige aliphatische Reste disubstituierte Aminogruppe darstellt und R1, R2, R3 und R4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Trifluormethyl stehen, und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze als anti-neurodegenerative Arzneimittelwirkstoffe bzw. zur Herstellung derselben, sowie neue Verbindungen der Formel I und ihrer Salze als solche, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.

Neue Verbindungen der Formel I sind beispielsweise 10-Aminoaliphatyl-dibenz[b,f]oxepine, in denen

a1) R von Methylamino, Dimethylamino, N'-Methylpiperazino und N'-(2-Hydroxyethyl)-piperazino oder mindestens einer der Reste R1, R2 und R4 von Wasserstoff oder R3 von Wasserstoff und 8-Methoxy verschieden ist, bzw. R von Dimethylamino und Diethylamino oder mindestens einer der Reste R1, R2 und R4 von Wasserstoff oder R3 von 8-Chlor verschieden ist bzw. R von Pyrrolidino oder mindestens einer der Reste R1, R2, R3 oder R4 von Wasserstoff verschieden ist, wenn alk jeweils Methylen bedeutet,

b1) R von Methylamino oder mindestens einer der Reste R1, R2 und R4 von Wasserstoff oder R3 von 6-Methyl verschieden ist, bzw. R von Diethylamino, mindestens einer der Reste R1, R2 und R4 von Wasserstoff oder R3 von 7-Methyl oder mindestens einer der Reste R2, R3 und R4 von Wasserstoff oder R1 von 3-Methyl verschieden ist, wenn alk Ethylen ist,

c1) R von Methylamino und Dimethylamino oder mindestens einer der Reste R1, R2, R3 und R4 von Wasserstoff verschieden ist, wenn alk Ethyliden bedeutet, und

d1) R von Dimethylamino oder mindestens einer der Reste R1, R2 und R4 von Wasserstoff oder R3 von Wasserstoff und 8-Trifluormethyl bzw. mindestens einer der Reste R2, R3 und R4 von Wasserstoff oder R1 von Wasserstoff und 3-Trifluormethyl bzw. mindestens einer der Reste R2 und R4 von Wasserstoff oder R1 von 3-Chlor und R3 von 8-Chlor verschieden ist bzw. R von Piperidino, mindestens einer der Reste R2, R3 und R4 von Wasserstoff oder R1 von 1-Brom oder mindestens einer der Reste R1, R2 und R4 von Wasserstoff oder R3 von 9-Brom verschieden ist, wenn alk Propylen bedeutet; vorzugsweise solche, in denen

a2) alk von Methylen und Ethylen verschieden ist, wenn R Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder einen über Stickstoff gebundenen Alkylamino-, Oxaalkylamino-, Azaalkylamino-, N'-Niederalkylazaalkylamino-, N'-Hydroxyalkylazaalkylamino- oder N'-Alkanoyloxyalkylazaalkylaminorest mit 5 bis 7 Ringgliedern bedeutet und R1, R2, R3 und R4 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Brom oder Chlor bedeuten, und

b2) alk von Ethylen, 1,2- und 1,3-Propylen, 1,2-, 1,3- und 1,4-Butylen und 1,3-(2-Methyl)-propylen verschieden ist, wenn R Diniederalkylamino, Pyrrolidino, Piperidino, N-Niederalkylpiperidiny, Piperazino, N'-Methylpiperazino, N'-Formylpiperazino, N'-(2-Hydroxyethyl)piperazino, N'-(2-Acetoxyethyl)piperazino oder N'-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]piperazinorest bedeutet, R1 und R3 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Trifluormethyl und R2 und R4 Wasserstoff bedeuten, und

c2) alk von Methylen und Ethylen verschieden ist, wenn R Niederalkylamino ist, R1 und R3 Wasserstoff, Hydroxy, Niederalkyl oder Niederalkoxy und R2 und R4 Wasserstoff bedeuten.

Einwertige aliphatische Reste sind beispielsweise unsubstituierte oder durch gegebenenfalls verethertes oder verestertes Hydroxy oder gegebenenfalls aliphatisch substituiertes Amino substituierte Niederalkyl-, Niederalkenyl- oder Niederalkylgruppen, wie Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Niederalkoxy-niederalkyl, Niederalkanoyloxyniederalkyl, Niederalkylaminoniederalkyl, Diniederalkylaminoniederalkyl, Niederalkylaminoniederalkyl, Niederalkenyl, Hydroxyniederalkenyl, Niederalkoxy-niederalkenyl, Niederalkanoyloxyniederalkenyl, Diniederalkylaminoniederalkenyl, Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Niederalkoxy-niederalkyl, Niederalkanoyloxyniederalkyl oder Diniederalkylaminoniederalkyl. Araliphatische Reste sind beispielsweise unsubstituierte oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierte Phenyl-niederalkylreste.

Durch einwertige aliphatische oder araliphatische Reste mono- oder disubstituierte Aminogruppen sind somit beispielsweise Niederalkylamino, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierte Phenylniederalkylamino bzw. Phenylniederalkyl-niederalkyl-amino, Hydroxyniederalkylamino, Niederalkoxyniederalkylamino, Niederalkanoyloxyniederalkylamino, Niederalkylaminoniederalkylamino, Diniederalkylaminoniederalkylamino, Niederalkylenaminoniederalkylamino, Niederalkenylamino, Hydroxyniederalkenylamino, Niederalkoxyniederalkenylamino, Niederalkanoyloxyniederalkenylamino, Diniederalkylaminoniederalkenylamino, Niederalkynylamino, Hydroxyniederalkynylamino, Niederalkoxyniederalkynylamino, Niederalkanoyloxyniederalkynylamino, Diniederalkylaminoniederalkynylamino, Diniederalkylamino, Di(hydroxyniederalkyl)amino, Hydroxyniederalkyl-niederalkyl-amino, Di(niederalkoxyniederalkyl)amino, Niederalkoxyniederalkyl-niederalkyl-amino, Niederalkanoyloxyniederalkylamino, Niederalkanoyloxyniederalkyl-niederalkyl-amino, Diniederalkylaminoniederalkylamino, Diniederalkylaminoniederalkyl-niederalkyl-amino, Diniederalkenylamino, Niederalkenyl-niederalkyl-amino, Hydroxyniederalkenyl-niederalkyl-amino, Di(niederalkoxyniederalkenyl)amino, Niederalkoxyniederalkenyl-niederalkyl-amino, Niederalkanoyloxyniederalkenyl-niederalkyl-amino, Diniederalkylaminoniederalkenyl-niederalkyl-amino, Niederalkynyl-niederalkyl-amino, Niederalkoxyniederalkynyl-niederalkyl-amino, Niederalkanoyloxyniederalkynyl-niederalkyl-amino oder Diniederalkylaminoniederalkynyl-niederalkyl-amino.

Zweiwertige aliphatische Reste sind beispielsweise Niederalkylreste, als Bestandteil einer durch einen zweiwertigen aliphatischen Rest disubstituierte Aminogruppe ferner Aza-, Oxaoder Thianiederalkylreste, wie unsubstituiertes durch Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkyl oder Niederalkanoyl N-substituiertes 3- oder 4-Azaniederalkylen, 3- oder 4-Oxaniederalkylen oder gegebenenfalls S-oxidiertes 3- oder 4-Thianiederalkylen.

Durch zweiwertige aliphatische Reste disubstituierte Aminogruppen sind beispielsweise 3-bis 8-gliedriges Niederalkylenamino, unsubstituiertes durch Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkyl oder Niederalkanoyl N-substituiertes 3- oder 4-Azaniederalkylenamino, 3- oder 4-Oxaniederalkylenamino oder gegebenenfalls S-oxidiertes 3- oder 4-Thianiederalkylenamino, wie insbesondere Pyrrolidino, Piperidino, Diniederalkylpiperidino, Hexamethylenimino, Heptamethylenimino, Piperazino, N'-Niederalkylpiperazino, N'-Hydroxyniederalkylpiperazino, N'-Niederalkoxyniederalkylpiperazino, N'-Niederalkanoylpiperazino, Morpholino, Thiomorpholino, S-Oxothiomorpholino oder S,S-Dioxothiomorpholino.

Vor- und nachstehend sind unter niederen Resten und Verbindungen beispielsweise solche zu verstehen, die bis und mit 7, vorzugsweise bis und mit 4, Kohlenstoffatome (C-Atome) aufweisen.

Di(hydroxyniederalkyl)amino ist beispielsweise N,N-Di(hydroxy-C2-C4-alkyl)amino, wie N,N-Di(2-hydroxyethyl)amino oder N,N-Di(3-hydroxypropyl)amino.

Di(niederalkoxyniederalkenyl)amino ist beispielsweise N,N-Di(C1-C4-Alkoxy-C2-C4-alkenyl)-amino, wie N,N-Di(4-methoxy-but-2-enyl)amino.

Di(niederalkoxyniederalkyl)amino ist beispielsweise N,N-Di(C1-C4-alkoxy-C1-C4-alkyl)amino, wie N,N-Di(2-methoxyethyl)amino, N,N-Di(2-ethoxyethyl)amino oder N,N-Di(3-methoxypropyl)amino.

Diniederalkenylamino ist beispielsweise N,N-Di-C2-C4-alkenylamino, wie N,N-Diallylamino oder N-Methallyl-N-allyl-amino.

Diniederalkylamino ist beispielsweise N,N-Di-C1-C4-alkylamino, wie Dimethylamino, Diethylamino, Ethylmethyl-amino, Dipropylamino, Methyl-propyl-amino, Ethyl-propyl-amino, Dibutylamino oder Butyl-methyl-amino.

Diniederalkylaminoniederalkenyl-niederalkyl-amino ist beispielsweise N-(Di-C1-C4-alkylamino-C2-C4-alkenyl)-N-C1-C4-alkyl-amino, wie N-(4-Dimethylaminobut-2-enyl)-N-methylamino.

Diniederalkylaminoniederalkenylamino ist beispielsweise N-(Di-C1-C4-alkylamino-C2-C4-alkenyl)amino, wie N-(4-Dimethylaminobut-2-enyl)amino.

Diniederalkylaminoniederalkynylamino ist beispielsweise N-(Di-C1-C4-alkylamino-C2-C4-alkynyl)amino, wie N-(4-Dimethylaminobut-2-ynyl)amino.

Diniederalkylaminoniederalkyl-niederalkyl-amino ist beispielsweise N-(Di-C1-C4-alkylamino-C2-C4-alkyl)-N-C1-C4-alkyl-amino, wie N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-amino, N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-ethyl-

amino, N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methyl-amino oder N-(4-Dimethylaminobutyl)-N-methyl-amino.

Diniederalkylaminoniederalkylamino ist beispielsweise N-(Di-C1-C4-alkylamino-C2-C4-alkyl)-amino, wie N-(2-Dimethylaminoethyl)amino, N-(2-Dimethylaminoethyl)amino, N-(3-Dimethylaminopropyl)amino oder N-(4-Dimethylaminobutyl)amino.

Halogen ist beispielsweise Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder Brom.

Hydroxyniederalkenyl-niederalkyl-amino ist beispielsweise N-(Hydroxy-C2-C4-alkenyl)-N-(C1-C4-alkyl)-amino, wie N-(4-Hydroxybut-2-enyl)-N-methyl-amino.

Hydroxyniederalkenylamino ist beispielsweise Hydroxy-C2-C4-alkenylamino, wie 4-Hydroxybut-2-enylamino.

Hydroxyniederalkinylamino ist beispielsweise Hydroxy-C2-C4-alkinylamino, wie 4-Hydroxybut-2-inylamino.

Hydroxyniederalkyl-niederalkyl-amino ist beispielsweise N-(Hydroxy-C2-C4-alkyl)-N-C1-C4-alkyl-amino, wie N-(2-Hydroxyethyl)-N-methyl-amino, N-(3-Hydroxypropyl)-N-methyl-amino oder N-(4-Hydroxybutyl)-N-methyl-amino.

Hydroxyniederalkylamino ist beispielsweise Hydroxy-C2-C4-alkylamino, wie 2-Hydroxyethylamino, 3-Hydroxypropylamino oder 4-Hydroxybutylamino.

N'-Hydroxyniederalkylpiperazino ist beispielsweise N'-(Hydroxy-C1-C4-alkyl)piperazino, wie N'-(2-Hydroxyethyl)piperazino oder N'-(3-Hydroxypropyl)piperazino.

N'-Niederalkanoylpiperazino ist beispielsweise N'-C1-C7-Alkanoylpiperazino, wie N'-Acetylpiperazino.

N'-Niederalkoxyniederalkylpiperazino ist beispielsweise N'-(C1-C4-Alkoxy-C1-C4-alkyl)-piperazino, wie N'-(2-Methoxyethyl)piperazino oder N'-(3-Methoxypropyl)piperazino.

N'-Niederalkylpiperazino ist beispielsweise N'-C1-C4-Alkylpiperazino, wie N'-Methylpiperazino, N'-Ethylpiperazino, N'-Propylpiperazino oder N'-Butylpiperazino.

Niederalkoxy ist beispielsweise C1-C7-Alkoxy, vorzugsweise C1-C5-Alkoxy, wie Methoxy, Ethoxy, Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy, Isobutyloxy, Sekundärbutyloxy, Tertiärbutyloxy, Pentyloxy oder eine Hexyloxy- oder Heptyloxygruppe.

Niederalkanoyloxyniederalkenyl-niederalkyl-amino ist beispielsweise N-(C1-C7-Alkanoyloxy-C2-C4-alkenyl)-N-(C1-C4-alkyl)-amino, wie N-(4-Acetoxybut-2-enyl)-N-methyl-amino.

Niederalkanoyloxyniederalkenylamino ist beispielsweise N-(C1-C7-Alkanoyloxy-C2-C4-alkenyl)amino, wie N-(4-Acetoxybut-2-enyl)amino.

Niederalkanoyloxyniederalkinyl-niederalkyl-amino ist beispielsweise N-(C1-C7-Alkanoyloxy-C2-C4-alkinyl)-N-(C1-C4-alkyl)-amino, wie N-(4-Acetoxybut-2-ynyl)-N-methyl-amino.

Niederalkanoyloxyniederalkinylamino ist beispielsweise N-(C1-C7-Alkanoyloxy-C2-C4-alkinyl)amino, wie N-(4-Acetoxybut-2-ynyl)amino.

Niederalkanoyloxyniederalkyl-niederalkyl-amino ist beispielsweise N-(C1-C7-Alkanoyloxy-C2-C4-alkyl)-N-(C1-C4-alkyl)-amino, wie N-(2-Acetoxyethyl)-N-methyl-amino, N-(2-Acetoxyethyl)-N-ethyl-amino, N-(3-Acetoxypropyl)-N-methyl-amino oder N-(4-Acetoxybutyl)-N-methylamino.

Niederalkanoyloxyniederalkylamino ist beispielsweise N-(C1-C7-Alkanoyloxy-C2-C4-alkyl)-amino, wie N-(2-Acetoxyethyl)amino, N-(3-Acetoxypropyl) amino oder N-(4-Acetoxybutyl)-amino.

Niederalkenyl-niederalkyl-amino ist beispielsweise N-(C2-C7-Alkenyl)-N-(C2-C7-alkyl)-amino, insbesondere N-(C2-C4-Alkenyl)-N-(C1-C4-alkyl)-amino, wie N-Vinyl-N-methyl-amino, N-Allyl-N-methyl-amino, N-Allyl-N-ethyl-amino, N-But-2-enyl-N-methyl-amino oder N-But-3-enyl-N-methyl-amino.

Niederalkenylamino ist beispielsweise N-(C2-C7-Alkenyl)amino, insbesondere N-(C2-C4-Alkenyl)amino, wie Vinylamino, Allylamino, But-2-enylamino oder N-But-3-enylamino, insbesondere Allylamino.

Niederalkinyl-niederalkyl-amino ist beispielsweise N-(C2-C4-Alkinyl)-N-(C1-C4-alkyl)-amino, wie N-Propargyl-N-methyl-amino, N-But-2-ynyl-N-methyl-amino oder N-But-3-ynyl-N-methylamino.

Niederalkinylamino ist beispielsweise N-(C2-C7-Alkinyl)amino, insbesondere N-(C2-C4-Alkinyl)amino, wie Propargylamino, But-2-ynylamino oder N-But-3-ynylamino, insbesondere Propargylamino.

Niederalkoxy ist beispielsweise C1-C7-Alkoxy, vorzugsweise C1-C4-Alkoxy, wie Methoxy, Ethoxy, Propyloxy, Isopropyloxy oder Butyloxy, kann aber auch Isobutyloxy, Sekundärbutyloxy, Tertiärbutyloxy oder eine C5-C7-Alkoxy-, wie Pentyloxy-, Hexyloxy- oder Heptyloxygruppe sein.

Niederalkoxyniederalkenyl-niederalkyl-amino ist beispielsweise N-(C1-C4-Alkoxy-C2-C4-alkenyl)-N-(C1-C4-alkyl)-amino, wie N-(4-Methoxybut-2-enyl)-N-methyl-amino, N-(4-Methoxybut-2-enyl)-N-ethyl-amino oder N-(4-Ethoxybut-2-enyl)-N-methyl-amino.

Niederalkoxyniederalkenylamino ist beispielsweise N-(C1-C4-Alkoxy-C2-C4-alkenyl)amino, wie N-(4-Methoxybut-2-enyl)amino oder N-(4-Ethoxybut-2-enyl)amino.

Niederalkoxyniederalkinyl-niederalkyl-amino ist beispielsweise N-(C1-C4-Alkoxy-C2-C4-alkinyl)-N-(C1-C4-alkyl)-amino, wie N-(4-Methoxybut-2-ynyl)-N-methyl-amino, N-(4-Methoxybut-2-ynyl)-N-ethyl-amino oder N-(4-Ethoxybut-2-ynyl)-N-methyl-amino.

Niederalkoxyniederalkinylamino ist beispielsweise N-(C1-C4-Alkoxy-C2-C4-alkinyl)amino, wie N-(4-Methoxybut-2-ynyl)amino, N-(4-Ethoxybut-2-ynyl)amino oder N-(4-Propyloxybut-2-ynyl)-amino.

Niederalkoxyniederalkylamino ist beispielsweise C1-C4-Alkoxy-C2-C4-alkylamino, wie 2-Methoxyethylamino, 2-Ethoxyethylamino, 2-Propyloxyethylamino, 3-Methoxypropylamino, 3-Ethoxypropylamino, 4-Methoxybutylamino, 2-Isopropyloxyethylamino oder 2-Butyloxyethylamino.

Niederalkoxyniederalkyl-niederalkyl-amino ist beispielsweise N-(C1-C4-Alkoxy-C2-C4-alkyl)-N-(C1-C4-alkyl)-amino, wie N-(2-Methoxyethyl)-N-methyl-amino, N-(2-Ethoxyethyl)-N-methyl-amino, N-(2-Propyloxyethyl)-N-methyl-amino, N-(2-Methoxypropyl)-N-methyl-amino, N-(3-Ethoxypropylamino oder N-(4-Methoxybutyl)-N-methyl-amino.

Niederalkyl ist beispielsweise C1-C7-Alkyl, vorzugsweise C1-C4-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl, kann aber auch Isobutyl, Sekundärbutyl, Tertiärbutyl oder eine C5-C7-Alkyl-, wie Pentyl-, Hexyl- oder Heptylgruppe sein.

Niederalkylamino ist beispielsweise C1-C7-Alkylamino, vorzugsweise C1-C4-Alkylamino, wie Methylamino, Ethylamino, Propylamino, Isopropylamino oder Butylamino, kann aber auch Isobutylamino, Sekundärbutylamino, Tertiärbutylamino oder eine C5-C7-Alkylamino-, wie Pentylamino-, Hexylamino- oder Heptylaminogruppe sein und ist insbesondere Methylamino oder Propylamino.

Niederalkylaminoniederalkylamino ist beispielsweise N-(C1-C4-Alkylamino-C2-C4-alkyl)-amino, wie N-(2-Methylaminoethyl)amino, N-(1-Methylaminoethyl)amino, N-(3-Methylaminopropyl)amino, N-(4-Methylaminobutyl)amino, N-(2-Ethylaminoethyl)amino, N-(1-Ethylaminoethyl)amino, N-(3-Ethylaminopropyl)amino oder N-(4-Ethylaminobutyl)amino.

Niederalkylenaminoniederalkylamino ist beispielsweise 3- bis 8-gliedriges Alkylenamino-C2-C4-alkylamino, wie 2-Pyrrolidinoethylamino, 2-Piperidinoethylamino, 2-Dimethylpiperidinoethylamino, 2-Hexamethyleniminoethylamino 3-Pyrrolidinopropylamino, 3-Piperidinopropylamino, 3-Dimethylpiperidinopropylamino oder 3-Hexamethyleniminopropylamino

Phenylniederalkyl-niederalkyl-amino ist beispielsweise N-(Phenyl-C1-C4-alkyl)-N-(C1-C4-alkyl)-amino, wie N-Benzyl-N-methyl-amino, N-(2-Phenylethyl)-N-methyl-amino oder N-(4-Phenylbutyl)-N-methyl-amino.

Phenylniederalkylamino ist beispielsweise Phenyl-C1-C4-alkylamino, wie Benzylamino, 1- oder 2-Phenylethylamino, 3-Phenylpropylamino oder 4-Phenylbutylamino.

Salze von Verbindungen der Formel I sind beispielsweise deren pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze mit geeigneten Mineralsäuren, wie Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, z.B. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Hydrogensulfate oder Phosphate, oder Salze mit geeigneten aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäuren oder N-substituierten Sulfaminsäuren, z.B. Methansulfonate, Benzolsulfonate, p-Toluolsulfonate oder N-Cyclohexylsulfamate (Cyclamate).

Ein Teil der erfindungsgemäss zur Verwendung vorgeschlagenen Verbindungen der Formel I sind bereits

bekannt. So sind in der Deutschen Offenlegungsschrift Nr. 1 793 521 Verbindungen der Formel I, worin alk Methylen oder Ethylden und R Amino, Methylamino, Ethylamino, Propylamino, Isopropylamino, Butylamino, isobutylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Dipropylamino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, N'-Methylpiperazino, N'-(2-Hydroxyethyl)piperazino, N'-(2-Acetoxyethyl)piperazino, N'-(2-Pivaloyloxyethyl)piperazino oder N'-Methylhomopiperazino darstellen ist und R1, R2, R3 und R4 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen bedeuten, als adrenolytische und zentraldämpfende, wie sedative und narkosepotenzierende Arzneimittelwirkstoffe vorgeschlagen worden.

Die Erfindung beruht auf der überraschenden Feststellung, dass Verbindungen der Formel I an neugeborenen Ratten in einer Versuchsanordnung nach Ausari et al., J. Neuroscience 13, 4042-4053 (1993) in Dosen von etwa 0.1 mg/kg s.c. und darunter eine ausgeprägte Schutzwirkung der Fazialismotoneuronen vor apoptotischem Zelltod sowie an ausgewachsenen Ratten in einer Versuchsanordnung nach Golowitz und Paterson, Soc. Neurosc. Abstr. 20, 246, 113.2 (1994) nach Verabreichung von 0.275 mg/kg. s.c. und darunter über 4 Tage eine ausgeprägte Schutzwirkung hippocampaler Pyramidalzellen vor Zelltod durch Verabreichung von Kainsäure aufweisen.

Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze sind dementsprechend über ihre vorbekannte adrenolytische und zentraldämpfende Verwendbarkeit hinaus vorzüglich zur prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen, insbesondere solcher, bei denen apoptotischer Zelltod eine Rolle spielt, wie von cerebralen Ischämien, der Alzheimer'schen und der Parkinson'schen Erkrankung, von amyotropher Lateralsklerose, von Glaukoma sowie allgemeinen oder diabetischen peripheren Neuropthien vorzüglich geeignet.

Die Erfindung betrifft in erster Linie die Verwendung von Verbindungen der Formel I, worin alk Niederalkylen bedeutet,

R Amino, Niederalkylamino, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierte Phenylniederalkylamino bzw. Phenylniederalkyl-niederalkyl-amino, Hydroxyniederalkylamino, Niederalkoxyniederalkylamino, Niederalkanoyloxyniederalkylamino, Niederalkylaminoniederalkylamino, Diniederalkylaminoniederalkylamino, Niederalkylenaminoniederalkylamino, Niederalkenylamino, Hydroxyniederalkenylamino, Niederalkoxyniederalkenylamino, Niederalkanoyloxyniederalkenylamino, Diniederalkylaminoniederalkenylamino, Niederalkinylamino, Hydroxyniederalkinylamino, Niederalkoxyniederalkinylamino, Niederalkanoyloxyniederalkinylamino, Diniederalkylaminoniederalkinylamino, Diniederalkylamino, Di(hydroxyniederalkyl)amino, Hydroxyniederalkyl-niederalkyl-amino, Di(niederalkoxyniederalkyl)amino, Niederalkoxyniederalkyl-niederalkyl-amino, Niederalkanoyloxyniederalkylamino, Niederalkanoyloxyniederalkyl-niederalkyl-amino, Diniederalkylaminoniederalkylamino, Diniederalkylaminoniederalkyl-niederalkylamino, Diniederalkenylamino, Niederalkenyl-niederalkyl-amino, Hydroxyniederalkenyl-niederalkyl-amino, Di(niederalkoxyniederalkenyl)amino, Niederalkoxyniederalkenyl-niederalkyl-amino, Niederalkanoyloxyniederalkenyl-niederalkyl-amino, Diniederalkylaminoniederalkenyl-niederalkyl-amino, Niederalkinyl-niederalkyl-amino, Niederalkoxyniederalkinylniederalkyl-amino, Niederalkanoyloxyniederalkinyl-niederalkyl-amino, Diniederalkylaminoniederalkinyl-niederalkyl-amino, 3- bis 8-gliedriges Niederalkylenamino, unsubstituiertes durch Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkyl oder Niederalkanoyl N-substituiertes 3- oder 4-Azaniederalkylenamino, 3- oder 4-Oxaniederalkylenamino oder gegebenenfalls S-oxidiertes 3- oder 4-Thianiederalkylenamino darstellt und R1, R2, R3 und R4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Trifluormethyl stehen, und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze neue wie vorstehend definierte Verbindungen der Formel I als solche, vorzugsweise diejenigen, in denen R von unsubstituiertem oder durch Niederalkyl mono- oder disubstituiertem Amino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, N'-Methylpiperazino, N'-(2-Hydroxyethyl)piperazino, N'-(2-Acetoxyethyl)piperazino, N'-(2-Pivaloyloxyethyl)piperazino und N'-Methylhomopiperazino verschieden ist, wenn alk Methylen oder Ethylden ist und R1, R2, R3 und R4 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen bedeuten, und ihre Salze.

Die Erfindung betrifft vor allem die Verwendung von Verbindungen der Formel I, worin alk Niederalkylen bedeutet,

R Amino, Niederalkylamino, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierte Phenylniederalkylamino bzw. Phenylniederalkyl-niederalkyl-amino, Niederalkenylamino, Niederalkinylamino, Diniederalkylamino, 3- bis 8-gliedriges Niederalkylenamino, unsubstituiertes durch Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkyl oder Niederalkanoyl N-substituiertes 3- oder 4-Azaniederalkylenamino, 3- oder 4-Oxaniederalkylenamino oder gegebenenfalls S-oxidiertes 3- oder 4-Thianiederalkylenamino darstellt und R1, R2, R3 und R4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder



Trifluormethyl stehen, und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze sowie neue wie vorstehend definierte Verbindungen der Formel I als solche, vorzugsweise diejenigen, in denen R von unsubstituiertem oder durch Niederalkyl mono- oder disubstituiertem Amino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, N'-Methylpiperazino, N'-(2-Hydroxyethyl)piperazino, N'-(2-Acetoxyethyl)piperazino, N'-(2-Pivaloxyloxyethyl)piperazino und N'-Methylhomopiperazino verschieden ist, wenn alk Methylen oder Ethylen ist und R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen bedeuten, und ihre Salze sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Erfindung betrifft insbesondere die Verwendung von Verbindungen der Formel I, worin alk Methylen bedeutet,

R Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, wie Methylamino, Ethylamino, Propylamino oder Butylamino, unsubstituiertes oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wie Methyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, wie Methoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder Brom, und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylamino, wie Benzylamino oder Phenethylamino, unsubstituiertes oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wie Methyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, wie Methoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder Brom, und/oder Trifluormethyl substituierte Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl-amino, wie N-Benzyl-N-methyl-amino, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenylamino, wie Allylamino, Methallylamino oder But-2-enylamino, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkynylamino, wie Propargylamino oder But-2-ynylamino, N-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenyl-N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-amino, wie N-Allyl-N-methylamino, N-Allyl-N-ethyl-amino, N-Methallyl-N-methyl-amino oder N-But-2-enyl-N-methylamino, N-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkynyl-N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl-amino, wie N-Propargyl-N-methyl-amino, N-Propargyl-N-ethyl-amino oder N-But-2-ynyl-N-methyl-amino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylamino, wie Dimethylamino, Diethylamino, N-Methyl-N-propylamino oder N-Butyl-N-methyl-amino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino, N'-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylpiperazino, wie N'-Methylpiperazino, oder N'-(Hydroxy-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)piperazino, wie N'-(2-Hydroxyethyl)piperazino, darstellt und

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> unabhängig voneinander für Wasserstoff C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wie Methyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, wie Methoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder Brom, oder Trifluormethyl stehen, und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze sowie neue wie vorstehend definierte Verbindungen der Formel I als solche, vorzugsweise diejenigen, in denen R von Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylamino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino und N'-Methylpiperazino verschieden ist, wenn R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy und/oder Halogen bedeuten, und ihre Salze sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Erfindung betrifft ganz besonders Verbindungen der Formel I, worin alk Methylen ist,

R C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenylamino, wie Allylamino, Methallylamino oder But-2-enylamino, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkynylamino, wie Propargylamino oder But-2-ynylamino, N-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenyl-N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-amino, wie N-Allyl-N-methyl-amino, N-Allyl-N-ethyl-amino, N-Methallyl-N-methyl-amino oder N-But-2-enyl-N-methyl-amino, N-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkynyl-N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl-amino, wie N-Propargyl-N-methylamino, N-Propargyl-N-ethyl-amino oder N-But-2-ynyl-N-methyl-amino, Pyrrolidino, Piperidino oder Morpholino darstellt,

R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wie Methyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, wie Methoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder Brom, und/oder Trifluormethyl und R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> Wasserstoff bedeuten, und ihre Salze, Verfahren zur Herstellung derselben und ihre Verwendung.

Die Erfindung betrifft in allererster Linie Verbindungen der Formel I, worin alk Methylen ist,

R C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenylamino, wie Allylamino, Methallylamino oder But-2-enylamino, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkynylamino, wie Propargylamino oder But-2-ynylamino, N-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenyl-N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-amino, wie N-Allyl-N-methyl-amino, N-Allyl-N-ethyl-amino, N-Methallyl-N-methyl-amino oder N-But-2-enyl-N-methyl-amino, N-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkynyl-N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl-amino, wie N-Propargyl-N-methylamino, N-Propargyl-N-ethyl-amino oder N-But-2-ynyl-N-methyl-amino, oder unsubstituiertes oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wie Methyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, wie Methoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder Brom, und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylamino, wie Benzylamino oder Phenethylamino, darstellt und

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> Wasserstoff bedeuten, und ihre Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung.

Die Erfindung betrifft namentlich die Verwendung von

N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin;  
N-Allyl-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-amin;  
N-Allyl-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-amin;  
N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)amin;  
N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-prop-2-ynyl-amin;



N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-propyl-amin;  
 N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-propyl-amin;  
 1-Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl-piperidin;  
 4-Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl-morpholin;  
 N-(1-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin;  
 1-(1-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-pyrrolidin;  
 N-(1-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-propyl-amin;  
 N-Methyl-N-prop-2-ynyl-N-(3-trifluormethyl-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-amin  
 1-(3-Trifluormethyl-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-pyrrolidin;  
 N-(7-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin;  
 1-(7-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-pyrrolidin;  
 N-(8-Methoxy-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin;  
 N-(8-Tertiärbutyl-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin;  
 1-(8-Tertiärbutyl-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-pyrrolidin;  
 N-(6-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin;  
 1-(6-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)pyrrolidin;  
 N-(1-Fluor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin;  
 1-(1-Fluor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)pyrrolidin;  
 N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-benzyl-amin;  
 N-Benzyl-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-amin;  
 N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-propyl-N-benzyl-amin;  
 N-Allyl-N-benzyl-N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-amin;  
 1-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-4-methyl-piperazin;  
 1-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-4-(2-hydroxyethyl)-piperazin;  
 N,N-Diethyl-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-amin,  
 N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N,N-dimethyl-amin;  
 N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-amin;  
 1-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)pyrrolidin;  
 N-[1(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylethyl)-N, N-dimethyl-amin;  
 N-[1(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylethyl)-N-methyl-amin;  
 1-(8-Methoxy-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-4-methyl-piperazin;  
 N-(8-Methoxy-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N, N-dimethyl-amin;  
 N-(8-Methoxy-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-amin;  
 N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)amin;  
 N-Butyl-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-amin;  
 N-(8-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N,N-dimethyl-amin und  
 N-(8-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N,N-diethyl-amin  
 und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze sowie

N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin;  
 N-Allyl-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-amin;  
 N-Allyl-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-amin;  
 N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)amin;  
 N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-prop-2-ynyl-amin;  
 N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-propyl-amin;  
 N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-propyl-amin;  
 1-Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl-piperidin;  
 4-Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl-morpholin;  
 N-(1-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin;  
 1-(1-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-pyrrolidin;  
 N-(1-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-propyl-amin;  
 N-Methyl-N-prop-2-ynyl-N-(3-trifluormethyl-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-amin  
 1-(3-Trifluormethyl-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-pyrrolidin;  
 N-(7-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin;  
 1-(7-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-pyrrolidin;  
 N-(8-Methoxy-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin;  
 N-(8-Tertiärbutyl-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin;  
 1-(8-Tertiärbutyl-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-pyrrolidin;  
 N-(6-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin;  
 1-(6-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)pyrrolidin;  
 N-(1-Fluor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin;  
 1-(1-Fluor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)pyrrolidin;  
 N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-benzyl-amin;  
 N-Benzyl-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-amin;  
 N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-propyl-N-benzyl-amin und

N-Allyl-N-benzyl-N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-amin  
selbst, Verfahren zur Herstellung derselben und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.

Das Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel II

EMI15.1

mit einer Verbindung der Formel III

"(III)" Y-R

kondensiert, worin einer der Reste X und Y reaktionsfähiges verestertes Hydroxy und der andere gegebenenfalls intermediär geschütztes Amino bedeutet und R, R1, R2, R3 und R4 die angegebenen Bedeutungen haben, und die gegebenenfalls intermediär eingeführte Aminoschutzgruppe wieder abspaltet oder

b) in einer Verbindung der Formel IV

EMI16.1

worin alk' eine durch Oxo oder gegebenenfalls verestertes Hydroxy substituierte Niederalkylengruppe bedeutet, die Gruppe alk' unter Ersatz der Sauerstofffunktion zur entsprechenden Gruppe alk reduziert und gewünschtenfalls jeweils eine verfahrensgemäss erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt, ein verfahrensgemäss erhältliches Isomerengemische in die Komponenten auftrennt und das gewünschte Isomere isoliert und/oder ein verfahrensgemäss erhältliches Salz in die freie Verbindung oder eine verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindung in ein Salz überführt.

Reaktionsfähiges veresterte Hydroxy in Ausgangsstoffen der Formel II bzw. III gemäss der Verfahrensvariante a) ist beispielsweise mit einer Halogenwasserstoffsäure oder einer organischen Sulfonsäure verestertes Hydroxy, wie Halogen, z.B. Chlor, Brom oder Jod, gegebenenfalls durch Niederalkyl, Halogen und/oder Nitro substituiertes Benzolsulfonyloxy, wie Benzolsulfonyloxy, p-Brombenzolsulfonyloxy oder p-Toluolsulfonyloxy, oder Niederalkansulfonyloxy, wie Methansulfonyloxy.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formeln II und III erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels, wie einer tertiären oder sterisch gehinderten binären organischen Stickstoffbase, wie eines Triniederalkylamins oder sterisch gehinderten Diniederalkylamins, wie Triethylamin oder Diisopropylamin, oder einer heteroaromatischen Base, wie Pyridin oder Dimethylaminopyridin, vorteilhaft in einem organischen Lösungsmittel, wie Toluol, und erforderlichenfalls unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. im Temperaturbereich von etwa 0 DEG bis etwa 80 DEG C.

Als Aminoschutzgruppen kommen für den intermediären Schutz primärer Aminogruppen üblichen Aminoschutzgruppen in Betracht, insbesondere solvolytisch abspaltbare Aminoschutzgruppen, in Betracht. Solche sind beispielsweise von einer Carbonsäure oder einem Halbester der Kohlensäure abgeleitete Acylgruppen, wie gegebenenfalls halogeniertes Niederalkanoyl, beispielsweise Niederalkanoyl, wie Formyl, Acetyl oder Pivaloyl, Polyhalogenniederalkanoyl, wie Trifluoracetyl, Niederalkoxycarbonyl, wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Isopropyloxycarbonyl, oder Tertiärbutyloxycarbonyl, oder gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkoxycarbonyl, wie Benzyloxycarbonyl, ferner Silylgruppen, wie Triniederalkylsilyl, z.B. Trimethylsilyl.

Die Abspaltung dieser Aminoschutzgruppen erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise durch Behandlung mit einem Solvolysemittel, wie mit Wasser in Gegenwart einer Säure, z.B. einer wässrigen Mineralsäure, wie Halogenwasserstoffsäure, oder einem Alkalimetallhydroxid, wie Natronlauge oder Kalilauge, insbesondere für die Abspaltung von Timiederalkoxycarbonyl, einer Sulfonsäure, wie Methansulfonsäure in einem halogenierten Kohlenwassertstoff, wie Dichlormethan, oder, insbesondere für die Abspaltung von Formyl, einer geeigneten Silylverbindung, wie einem Triniederalkylsilylhalogenid, wie Trimethylsilylbromid, oder einem Disilazan, wie Hexamethyldisilazan.

Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind bekannt oder können in Analogie zu der Bildungsweise bekannter Verbindungen der Formeln II und III hergestellt werden.

So erhält man Verbindungen der Formel II, worin alk Methylen und X reaktionsfähig verestertes Hydroxy bedeutet, beispielsweise indem man Verbindungen der Formeln V und VI

EMI18.1

worin X1 Halogen und X2 Wasserstoff oder Hydroxy bedeutet, in üblicher Weise miteinander kondensiert, wobei man wobei man vorzugsweise im Temperaturbereich von etwa 100 DEG C bis etwa 180 DEG C arbeitet und, ausgehend von Verbindungen der Formel V, worin X2 Hydroxy und X1 beispielsweise Chlor bedeutet, vorzugsweise in Gegenwart von Kupfer/Kupfer-I-jodid und ausgehend von Verbindungen der Formel V, worin X2 Wasserstoff und X1 beispielsweise Fluor bedeutet, vorzugsweise in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Dimethylacetamid arbeitet, in der erhaltenen Verbindungen der Formel VII

## EMI18.2

die Gruppe -C(=P)-X1 in üblicher Weise, beispielsweise durch Behandeln mit einem Dileichtmetallhydrid, wie Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran, zu Hydroxymethyl reduziert, die Hydroxymethylgruppe in üblicher Weise, beispielsweise durch Erwärmen mit einer Halogenwasserstoffsäure, insbesondere Bromwasserstoffsäure, in Halogenmethyl überführt, das Halogenatom in üblicher Weise, beispielsweise durch Behandeln mit einem Alkalimetallcyanid, wie Natriumcyanid in Ethanol, durch Cyano ersetzt und die erhaltene Verbindung der Formel VIII

## EMI18.3

in üblicher Weise, beispielsweise in Gegenwart eines Alkalimetallalkanolates, wie Natriummethanolat, mit einem Oxalsäurediniederalkylester, z.B. Diethyloxalat, umgesetzt, sauer aufarbeitet, in der erhaltenen Verbindung der Formel IX

## EMI19.1

die Carboxygruppe in üblicher Weise, beispielsweise durch Behandeln mit einem Halogenameisensäureester, wie Isobutylchlorformat, in Gegenwart einer Stickstoffbase, wie N-Methylmorpholin, vorzugsweise in einem etherartigen Lösungsmittel, wie Dimethoxymethan, und anschliessend mit einem Dileichtmetallhydrid, wie Natriumborhydrid in Wasser, zu Hydroxymethyl reduziert und die erhaltene Verbindung der Formel X

## EMI19.2

mit einem die Gruppe X einführendem Mittel, wie einer Halogenwasserstoffsäure oder einem Sulfonylhalogenid, wie Methansulfonylchlorid, behandelt.

Höhere Homologe von Verbindungen der Formel II, worin alk Ethylen, Propylen usw. bzw. Ethylen, Propylen usw. bedeutet, können beispielsweise erhalten werden, indem man auf der Stufe der Säure IX entweder in üblicher Weise eine Kettenverlängerung durchführt oder die Carboxygruppe in üblicher Weise in die gewünschte 1-Oxoalkylgruppe überführt.

Verbindungen der Formel II, worin X gegebenenfalls geschütztes Amino bedeutet, können beispielsweise aus den wie vorstehend erhaltenen reaktionsfähigen Estern durch übliche gesättigten Lösung von Ammoniak in Methanol, und gewünschtenfalls anschliessende Einführung der Aminoschutzgruppe in üblicher Weise erhalten werden.

In Ausgangsstoffen der Formel IV gemäss der Verfahrensvariante b) ist verestertes Hydroxy beispielsweise mit einer Carbonsäure oder einem Halbester der Kohlensäure abgeleitetes verestertes Hydroxy, wie gegebenenfalls halogeniertes Niederalkanoyloxy, beispielsweise Niederalkanoyloxy, wie Formyloxy, Acetyloxy oder Pivaloyloxy, Niederalkoxycarbonyloxy, wie Methoxycarbonyloxy, Ethoxycarbonyloxy, Isopropylloxycarbonyloxy oder Tertiärbutyloxycarbonyloxy, oder gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkoxycarbonyloxy, wie Benzylloxycarbonyloxy.

Die Reduktion von Verbindungen der Formel IV erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise durch Behandeln mit einem Dileichtmetallhydrid, wie Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran.

Ausgangsstoffe der Formel IV, worin alk' mit der Gruppe R in omega -Stellung verbundenes omega -Oxoniederalkyl bedeutet, können beispielsweise aus den entsprechenden Säuren der Formel IX bzw. deren Homologen durch Umsetzung mit einem Amin der Formel III, worin Y gegebenenfalls intermediär geschütztes Amino bedeutet, in üblicher Weise, beispielsweise durch Behandeln mit einem Säurehalogenierungsmittel, wie Oxalylchlorid in Gegenwart von Dimethylformamid, erhalten werden. Aus diesen können dann durch partielle Reduktion und gewünschtenfalls Veresterung die entsprechenden Verbindungen der Formel IV erhalten werden, in denen alk' durch gegebenenfalls verestertes Hydroxy substituiertes Niederalkylen ist. Ausgangsstoffe der Formel IV, worin alk' mit der Gruppe R in omega -Stellung verbundenes ( omega -1)-Oxoniederalkyl bedeutet, können beispielsweise aus den entsprechenden Methylketonen durch Halogenierung, beispielsweise mittel N-Brom- oder N-Chlorsuccinimid und anschliessende Umsetzung mit einem Amin der Formel III, worin Y gegebenenfalls intermediär geschütztes Amino bedeutet, erhalten werden.

Verfahrensgemäss erhältliche Verbindungen können in üblicher Weise in andere Verbindungen der Formel I überführt werden.

So kann man in Verbindungen der Formel 1, worin R unsubstituiertes Amino bedeutet, die Aminogruppe in üblicher Weise durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene einwertige aliphatische oder araliphatische Reste oder einen zweiwertigen aliphatischen Rest substituieren. In analoger Weise kann man auch in Verbindungen der Formel I, worin R durch einen einwertigen aliphatischen oder araliphatischen Rest substituiertes Amino bedeutet, einen weiteren einwertigen aliphatischen oder araliphatischen Rest einführen.

Erhaltene Salze können in an sich bekannter Weise in die freien Verbindungen umgewandelt werden, z.B.

durch Behandeln mit einer Base, wie einem Alkalimetallhydroxid, einem Metallcarbonat oder -hydrogencarbonat, oder einer anderen eingangs genannten salzbildenden Base bzw. mit einer Säure, wie einer Mineralsäure, z.B. mit Chlorwasserstoff, oder einer anderen eingangs genannten salzbildenden Säure.

Erhaltene Salze können in an sich bekannter Weise in andere Salze überführt werden, Säureadditionssalze z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten Metallsalz, wie einem Natrium-, Barium- oder Silbersalz, einer anderen Säure in einem geeigneten Lösungsmittel, in welchem ein sich bildendes anorganisches Salz unlöslich ist und damit aus dem Reaktionsgleichgewicht ausscheidet, und Basesalze durch Freisetzung der freien Säure und erneute Versalzung.

Die Verbindungen der Formel I, einschliesslich ihrer Salze, können auch in Form von Hydraten erhalten werden oder das zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel einschliessen.

Infolge der engen Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze sind vorstehend und nachfolgend unter den freien Verbindungen und ihren Salzen sinn- und zweckgemäss gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. freien Verbindungen zu verstehen.

Erhaltene Diastereomerengemische und Racematgemische können auf Grund der physikalisch-chemischen Unterschiede der Bestandteile in bekannter Weise in die reinen Diastereomeren bzw. Racemate aufgetrennt werden, beispielsweise durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation.

Erhaltene Racemate lassen sich ferner nach bekannten Methoden in die optischen Antipoden zerlegen, beispielsweise durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, mit Hilfe von Mikroorganismen oder durch Umsetzung des erhaltenen Diastereomerengemisches bzw. Racemates mit einer optisch aktiven Hilfsverbindung, z.B. entsprechend der in Verbindungen der Formel I enthaltenen sauren, basischen oder funktionell abwandelbaren Gruppen mit einer optisch aktiven Säure, Base oder einem optisch aktiven Alkohol, in Gemische diastereomerer Salze bzw. funktioneller Derivate, wie Ester, Trennung derselben in die Diastereomeren, aus denen das jeweils gewünschte Enantiomere in der jeweils üblichen Weise freigesetzt werden kann. Dafür geeignete Basen, Säuren bzw. Alkohole sind beispielsweise optisch aktive Alkaloidbasen, wie Strychnin, Cinchonin oder Brucin, oder D- oder L-(1-Phenyl)ethylamin, 3-Pipecolin, Ephedrin, Amphetamin und ähnliche synthetisch zugängliche Basen, optisch aktive Carbon- oder Sulfonsäuren, wie Chinasäure oder D- oder L-Weinsäure, D- oder L-Di-*o*-toluylweinsäure, D- oder L-Äpfelsäure, D- oder L-Mandelsäure, oder D- oder L-Camphersulfonsäure, bzw. optisch aktive Alkohole, wie Borneol oder D- oder L-(1-Phenyl)ethanol.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoff in Form eines Salzes verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen bildet.

Die neuen Ausgangsstoffe, die speziell für die Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen entwickelt wurden, insbesondere die zu den eingangs als bevorzugt gekennzeichneten Verbindungen der Formel I führende Ausgangsstoffauswahl, die Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Zwischenprodukte bilden ebenfalls einen Gegenstand der Erfindung.

Dies betrifft beispielsweise Amide der Formel IV, worin alk' mit der Gruppe R in omega -Stellung verbundenes omega -Oxoniederalkyl, insbesondere Carbonyl, bedeutet, und ihre Salze sowie Verfahren zur Herstellung derselben.

Die Erfindung betrifft demnach auch neue Verbindungen der Formel IVa  
EMI23.1  
worin

R eine unsubstituierte oder durch einwertige aliphatische und/oder araliphatische Reste mono- oder disubstituierte oder durch zweiwertige aliphatische Reste disubstituierte Aminogruppe darstellt und R1, R2, R3 und R4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Trifluormethyl stehen, und ihre Salze sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Erfindung betrifft vorzugsweise jeweils die zu den eingangs als bevorzugt hervorgehobenen Verbindungen der Formel I führenden Verbindungen der Formel IVa und ihre Salze sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Das Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel IVa ist dadurch gekennzeichnet, dass man

eine Verbindung der Formel IX

EMI23.2

worin R, R1, R2, R3 und R4 die angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Amin der Formel III "(III)," Y-R worin Y gegebenenfalls intermediär geschütztes Amino bedeutet, zum entsprechenden Amid umgesetzt, die gegebenenfalls intermediär eingeführte Aminoschutzgruppe wieder abspaltet und gewünschtenfalls jeweils eine verfahrensgemäss erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt, ein verfahrensgemäss erhältliches Isomerengemische in die Komponenten auftrennt und das gewünschte Isomere isoliert und/oder ein verfahrensgemäss erhältliches Salz in die freie Verbindung oder eine verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindung in ein Salz überführt.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel Iva zu den entsprechenden Amiden erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise durch Behandeln mit einem Säurehalogenierungsmittel, wie Oxalylchlorid in Gegenwart von Dimethylformamid.

Die Erfindung betrifft als weiteren bevorzugten Erfindungsgegenstand pharmazeutische Präparate, die die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I oder pharmazeutisch verwendbare Salze derselben als Wirkstoffe enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Bei den erfindungsgemässen pharmazeutischen Präparaten, welche die erfindungsgemässe Verbindung oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon enthalten, handelt es sich um solche zur enteralen, wie oralen, ferner rektalen, und parenteralen Verabreichung an Warmblüter(n), wobei der pharmakologische Wirkstoff allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten ist. Die tägliche Dosierung des Wirkstoffes hängt von dem Alter und dem individuellen Zustand sowie von der Applikationsweise ab.

Die neuen pharmazeutischen Präparate enthalten z.B. von etwa 10 % bis etwa 80 %, vorzugsweise von etwa 20 % bis etwa 60 %, des Wirkstoffs. Erfindungsgemässe pharmazeutische Präparate zur enteralen bzw. parenteralen Verabreichung sind z.B. solche in Dosiseinheitsformen, wie Dragees, Tabletten, Kapseln oder Suppositorien, ferner Ampullen. Diese werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt. So kann man pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung erhalten, indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granuliert, und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht oder notwendig, nach Zugabe von geeigneten Hilfsstoffen zu Tabletten oder Dragee-Kernen verarbeitet.

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z.B. Laktose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, z.B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärkekleister, unter Verwendung z.B. von Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obengenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, Hilfsmittel sind in erster Linie Fliess-, Fliessregulier- und Schmiermittel, z.B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol. Dragee-Kerne werden mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaft-resistenten Überzügen versehen, wobei man u.a. konzentrierte Zuckerlösungen, weiche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol und/oder Titandioxid enthalten, Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemische oder, zur Herstellung von Magensaft-resistenten Überzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Überzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z.B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigelegt werden.

Weitere oral anwendbare pharmazeutische Präparate sind Steckkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbit. Die Steckkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulates, z.B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Laktose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyethylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugelegt sein können.

Als rektal anwendbare pharmazeutische Präparate kommen z.B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination des Wirkstoffs mit einer Suppositoriengrundmasse bestehen. Als Suppositoriengrundmasse eignen sich z.B. natürliche oder synthetisch Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyethylenglykole oder höhere Alkanole. Ferner können auch Gelatine-Rektalkapseln verwendet werden, die eine Kombination des Wirkstoffs mit einem Grundmassenstoff enthalten. Als Grundmassenstoffe kommen z.B. flüssige Triglyceride, Polyethylenglykole oder

## Paraffinkohlenwasserstoffe in Frage.

Zur parenteralen Verabreichung durch Infusion und/oder Injektion eignen sich in erster Linie wässrige Lösungen eines Wirkstoffs in wasserlöslicher Form, z.B. eines wasserlöslichen Salzes, ferner Suspensionen des Wirkstoffs, wie entsprechende ölige Suspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, z.B. Sesamöl, oder synthetische Fettsäureester, z.B. Ethioleat oder Triglyceride, verwendet oder wässrige Suspensionen, welche Viskositätserhöhende Stoffe, z.B. Natrium-carboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran, und gegebenenfalls auch Stabilisatoren enthalten.

Die Dosierung des Wirkstoffes hängt von der Warmblüter-Spezies, dem Alter und dem individuellen Zustand sowie der Applikationsweise ab. Im Normalfall ist für einen etwa 75 kg schweren Patienten bei oraler Applikation eine ungefähre Tagesdosis von etwa 10 mg bis etwa 500 mg zu veranschlagen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Illustration der Erfindung; Temperaturen sind in Celsiusgraden, Drucke in mbar angegeben.

## Beispiel 1: N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin

Methyl-propargylamin (4.5 g, 65 mMol) wird in Benzol (75 ml) und Methanol (25 ml) gelöst. Bei 40 DEG C tropft man innerhalb einer halben Stunde die Lösung von 10-Bromomethyldibenz[b,f]oxepin (7.0 g, 25 mMol) in Benzol (25 ml) zu. Nach vollendeter Zugabe lässt man nochmals eine halbe Stunde bei 40-50 DEG C rühren. Man gießt auf Wasser, wäscht dreimal mit Wasser und extrahiert dann mit 5%iger Methansulfonsäure. Die saure wässrige Phase wird mit konzentriertem Ammoniak basisch gestellt und mit Diethylether extrahiert. Die etherische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Kristallisation des Rückstands aus Petrolether gibt N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin alias 10-(N-Propargyl-N-methyl-amino)methyldibenz[b,f]oxepin (5.3 g, 77%). Schmelzpunkt: 66-67 DEG C.

## Beispiel 2: N-Allyl-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-amin-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 0.3 ml (4 mMol) Allylamin in 0.9 ml wasserfreiem Methanol wird bei 50 DEG C eine Lösung von 0.5 ml (1.74 mMol) 10-Bromomethyl-dibenz[b,f]oxepin zugespritzt und während 30 Minuten gerührt. Man versetzt mit Tertiärbutyl-methyl-ether (Tertiärbutyl-methyl-ether) und Essigsäureethylester, extrahiert 3x mit je 20 ml 1N Salzsäure, stellt die vereinigte wässrige Phase mit Kaliumhydroxid-Plättchen basisch, extrahiert 2x mit Essigsäureethylester, trocknet die org. Phasen über Natriumsulfat und engt ein. Das rohe Amin (180 mg) wird in 2 ml Diethylether mit 0.35 ml (0.7 mMol) 2N-etherischer Salzsäure versetzt, das ausfallende, weisse Hydrochlorid mit Diethylether gewaschen und am HV bei 40 DEG C getrocknet. Man erhält 200 mg (667  $\mu$ mol) = 39% der Titelverbindung alias 10-Allylaminomethyldibenz[b,f]oxepin als weisse Kristalle; Schmelzpunkt: 148-158 DEG C;  $^1$ H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz): 3.74 (d, 2H); 4.35 (d, 2H); 5.55 (m, 2H); 5.95 (m, 1H); 7.20-7.58 (m, 9H); MS: 263 (M<sup>+</sup>), freie Base), 222, 208, 181, 165, 152.

## Beispiel 3: N-Allyl-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-amin-hydrochlorid

Herstellung analog Beispiel 2 aus 10-Bromomethyl-dibenz[b,f]oxepin und N-Methyl-allyl-amin. Ausbeute: 71%; Schmelzpunkt: 153-156 DEG C;  $^1$ H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz): 2.85 (s, 3H); 3.86 (d, 2H); 4.50 (sbr, 2H); 5.60 (d, 1H); 5.68 (s, 1H); 6.00 (m, 1H); 7.20-7.60 (m, 9H); MS: 277 (M<sup>+</sup>), freie Base), 208, 181, 152.

## Beispiel 4: N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin

Herstellung analog Beispiel 2 aus 10-Bromomethyl-dibenz[b,f]oxepin und N-Methyl-N-propargyl-amin, als freie Base, chromatographiert an Kieselgel mit Hexan/Essigsäureethylester = 4:1 und kristallisiert aus wenig Petrolether. Ausbeute: 74%; Schmelzpunkt: 67-68 DEG C;  $^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 2.30 (d, 1H); 2.42 (s, 3H); 3.48 (t, 2H); 3.65 (s, 2H); 6.90 (d, 1H); 7.08-7.36 (m, 7H); 7.56 (m, 1H); MS: 275 (M<sup>+</sup>), 232, 208, 181, 165, 152; Analyse: C 82.77% (82.88); H 6.18% (6.22); N 4.99% (5.09). Die

Titelverbindung ist identisch mit dem Produkt gemäss Beispiel 1.

Beispiel 5: N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin-oxalat

Herstellung analog Beispiel 2; Oxalatsalz aus freier Base mit Oxalsäure in Ethanol. Schmelzpunkt: 202-205 DEG C; Analyse: C 68.79% (69.03); H 5.29% (5.24); N 3.86% (3.83).

Beispiel 6: N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)amin (als Hydrochlorid)

Zu 30 ml NH<sub>3</sub>-gesättigtem Methanol tropft man 1.0 g (3.48 mMol) 10-Bromomethyldibenz[b,f]oxepin in 3 ml Toluol bei 40 DEG C, lässt bei 35-50 DEG C während 1 Stunde und bei Raumtemperatur über Nacht rühren. Man zieht das Lösungsmittel teilweise ab, nimmt das Reaktionsgemisch in Tertiärbutyl-methyl-ether auf, wäscht mit 0.1 N Natronlauge, und extrahiert mit 1N Salzsäure. Man stellt die wässrige Phase mit Natriumhydroxid-Plätzchen basisch, extrahiert mit Tertiärbutyl-methyl-ether, trocknet die org. Phase über Natriumsulfat und zieht das Lösungsmittel ab. Man erhält 349 mg (1.56 mMol) = 45% N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)amin als hellgelbes Öl; DC (KG; Essigsäureethylester; UV): R<sub>f</sub> = 0.09.

Beispiel 7: N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-prop-2-ynyl-amin-hydrochlorid

Man rührt ein Gemisch von 1.1 g (3.044 mMol) N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl-prop-2-ynyl-carbaminsäure-tertiärbutylester und 1.45 ml Methansulfonsäure in 1 ml Dioxan und 9 ml Dichlormethan während 1 Stunde bei Raumtemperatur, versetzt mit 2N Natronlauge, und extrahiert 2x mit Dichlormethan. Man engt die org. Phase am Rotationsverdampfer ein, nimmt in Essigsäureethylester auf, extrahiert 3x mit 1N Salzsäure, stellt die wässrige Phase mit Kaliumhydroxid-Plätzchen basisch, extrahiert 3x mit Dichlormethan, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Das rohe hellbraune Öl wird in 2N etherischer Salzsäure aufgelöst und eingeeengt. Das rohe Hydrochlorid (beige Kristalle) wird aus Essigsäureethylester/Methanol umkristallisiert. Man erhält 386 mg (1.30 mMol) = 42% N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-prop-2-ynyl-amin-hydrochlorid alias 10-Propargylaminomethyldibenz[b,f]oxepin-hydrochlorid als weisse Kristalle; Schmelzpunkt: 181-183 DEG C; MS: 261 (M<sup>+</sup>, freie Base), 222, 181, 165, 152.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise auf folgende Weise hergestellt werden:

a) Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl-carbaminsäure-tertiärbutylester

Zu einer Lösung von 2.3 g (10.3 mMol) N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)amin in 20 ml Dichlormethan wird 2.25 g (10.3 mMol) Di-tertiärbutyl-dicarbonat (BOC)<sub>2</sub>O bei Raumtemperatur zugefügt, 30 Minuten gerührt und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 3.61 g Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl-carbaminsäuretertiärbutylester als rohes, gelbes Öl, das beim Stehenlassen fest wird. DC (KG; Essigsäureethylester/Hexan = 9:1; UV): R<sub>f</sub> = 0.36.

b) Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl-prop-2-ynyl-carbaminsäure-tertiärbutylester

Man legt 1.0 g (3.091 mMol) Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl-carbaminsäure-tertiärbutylester in 10 ml Dimethylformamid vor, gibt bei Raumtemperatur 0.22 g (4.636 mMol) 55%-ige Natriumhydrid-Suspension (in Öl) zu, rührt 15 Minuten und tropft dann 0.279 ml (3.709 mMol) Propargylbromid bei Raumtemperatur zu. Nach 1 Stunde gibt man vorsichtig Wasser und wenig Sole zu und versetzt mit Tertiärbutyl-methyl-ether. Die organische Phase wird 4x mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 1.106 g (3.06 mMol) = 98.8% Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl-prop-2-ynyl-carbaminsäuretertiärbutylester als braunes Öl; DC (KG; Essigsäureethylester/Hexan = 9:1; UV): R<sub>f</sub> = 0.45.